# Experimentelle Untersuchungen zum Verhalten des Serotoninstoffwechsels bei chronisch Schizophrenen

(Intravenöse Belastungen mit 5-Hydroxytryptophan)

von

**Eduard Schmid-Claudy**

aus Erlangen

1963

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536505_0102

Aus der Universitäts-Nervenklinik Erlangen
Direktor: Prof.Dr.med. F. Flügel
und der
Medizinischem Universitätsklinik Erlangen
Direktor: Prof.Dr.med. N. Henning

---

# EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUM VERHALTEN DES SEROTONINSTOFFWECHSELS BEI CHRONISCH SCHIZOPHRENEN (INTRAVENÖSE BELASTUNGEN MIT 5-HYDROXYTRYPTOPHAN)

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Eduard Schmid-Claudy
aus Erlangen

R. U. B.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Professor Dr. A. Windorfer

Referenten: Professor Dr. F. Flügel
Professor Dr. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Januar 1963

## Inhaltsangabe


| | | |
|---|---|---|
| 1. | Problemstellung | Seite 4 |
| 2. | Einleitung | " 6 |
| | a) zum Begriff der Psychosen und ihrer Ätiologie | " 6 |
| | b) Biosynthese und Metabolismus des Serotonins | " 10 |
| | c) Ergebnisse bei Belastungsversuchen im Serotoninstoffwechsel | " 16 |
| 3. | Methodik | " 19 |
| 4. | Kasuistik | " 21 |
| 5. | Ergebnisse | " 33 |
| 6. | Diskussion | " 44 |
| 7. | Zusammenfassung | " 51 |
| 8. | Literatur | " 53 |

Die in der Arbeit vorkommenden Abkürzungen:

| | | |
|---|---|---|
| 5-Hydroxytryptophan | = | 5-HTP |
| 5-Hydroxytryptamin = Serotonin | = | 5-HTA |
| 5-Hydroxyindolessigsäure | = | 5-HIE |
| | | |
| Elektroschocktherapie | = | ES |
| Heil- und Pflegeanstalt | = | H.u.Pfl.A. |

## Problemstellung

Seit der Publikation von WOOLLEY und SHAW 1954 über die mögliche Bedeutung des Serotonins für den Hirnstoffwechsel und die Entstehung von Geisteskrankheiten ist das Interesse an diesem Wirkstoff durch zahlreiche Arbeiten bis heute bekundet worden.

Das Serotonin wird zu den biogenen Aminen gerechnet. Es wurde erstmals 1948 in einem gefäss- und darmkontrahierenden Acetonextrakt aus Rinderblut nachgewiesen und seine Struktur im folgenden Jahr als 5-Hydroxytryptamin (5-HTA) aufgeklärt. Die Identität mit dem 1952 aufgefundenen Enteramin gilt als sicher. Der Metabolit 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIE) kann im Urin quantitativ nachgewiesen werden.

In den folgenden Jahren wurde diese Möglichkeit, über die Bestimmung der 5-HIE einen Einblick in den Serotoninmetabolismus zu gewinnen, in zahlreichen klinisch-experimentellen Arbeiten wahrgenommen. Neben der Erfassung der 5-HIE-Basalausscheidung wurden orale und parenterale Belastungen mit dem biogenen Amin und seiner Vorstufe 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) vorgenommen. Die gewonnenen Ergebnisse sind uneinheitlich und z.T. widersprechend. Ein Grund hierfür kann die Inkongruenz der klinischen Syndrome sowie die Methodik sein.

In der vorliegenden Arbeit wird deshalb an weitgehend einheitlichen Krankheitsfällen nach einer parenteralen Belastung mit 5-HTP die Änderung der Ausscheidung an 5-HIE in der Zeitabhängigkeit gemessen.

## E i n l e i t u n g

### zum Begriff der Psychosen und ihrer Ätiologie

Die Einteilung der Geisteskrankheiten nach ihrem psychopathologischem Erscheinungsbild ist dem modernen Denken problematisch geworden, und das ordnende Prinzip von KRAEPELIN und BLEULER hat heute keine allgemein anerkannte Gültigkeit. Diese Einschränkung bezieht sich auch auf das Krankheitsbild der Schizophrenie, das keine Einheit darstellt und in seiner Genese letztlich ungeklärt bleibt. Bisher gelang es nicht, hirnanatomisch, pathophysiologisch oder encephalographisch etwas Gemeinsames zu finden (1-9).

Der Versuch, durch biochemische Vorstellungen und Befunde zur Ätiologie der Schizophrenie beizutragen, ist nicht neu. Schon die hippokratische Schule vermutete, dass eine veränderte Zusammensetzung des Blutes und der Hirnsäfte die Ursache geistiger Störungen sein könnte (10) und THUDICHUM (11), der Begründer der modernen Neurochemie, schrieb 1884:

> " Viele Formen der Geisteskrankheiten sind fraglos die äusseren Erscheinungen der Wirkungen von Fermentgiften im menschlichen Körper auf die Hirnsubstanz,

genauso wie eine Alkoholintoxikation in ihren psychischen Auswirkungen auf Zufuhr eines relativ einfachen Fermentgiftes beruht. Wir werden einmal imstande sein, diese Gifte zu isolieren, wenn wir die physiologische Chemie in all ihren Einzelheiten kennen. Die Krönung unserer Forschungen wird die Aufklärung der fermentativen Prozesse sein, welche diese endogenen Gifte erzeugen und schliesslich das Auffinden von therapeutisch wirksamen Substanzen im Sinne eines Antidot."

In einer kritischen Zusammenfassung des bisher Erreichten stellt KETY (12) fest, dass zwar die Kenntnisse biochemischer Vorgänge erweitert und Begriffe wie Fermente und Giftstoffe durch chemische Formeln und Namen spezifischer Drogen ersetzt wurden, der theoretische Entwurf aber nicht besser gefasst werden kann als in der in die Zukunft weisenden Konzeption von THUDICHUM vor 80 Jahren.

Zu Beginn unseres Jahrhunderts wurden von ALZHEIMER histologische Veränderungen in der Hirnrinde schizophrener Patienten beschrieben. Die Vorstellung einheitlich pathologischer Läsionen hatte fast 25 Jahre Gültigkeit und wurde auch von KRAEPELIN

und BLEULER für wahrscheinlich gehalten. Diese hirnanatomischen Befunde hielten jedoch einer Nachprüfung mit subtileren Untersuchungsmethoden nicht stand und es erscheint heute sehr fraglich, ob überhaupt je eine fassbare pathologische Schädigung des Gehirns für die Schizophrenie oder deren Untergruppen charakteristisch sein könnte (13).

Von den zahllosen pathophysiologischen und biochemischen Untersuchungen, die in den 30er Jahren oft eine unkritische Begeisterung auslösten, sollen nur wenige erwähnt werden.

LEHMANN-FACIUS (14) glaubte,1939 im Liquor Schizophrener - unter Verwendung einer Gehirnphosphatidfraktion als Antigen - für die Erkrankung spezifische Hirnlipoidkörper gefunden zu haben. GJESSING (15) stützte seine Vorstellung, dass dem psychopathologischen Bild katatoner Stuporen eine toxische, periodische Reizung der diencephal-vegetativen Regulation zugrunde liegt, mit dem Befund einer Stickstoffretention, die nach Abklingen der stuporösen Phase nicht mehr nachzuweisen war. Er diskutierte eine Leberschädigung oder einen Blutzerfall, wobei aber völlig offen blieb, ob es sich um einen ursächlichen Faktor oder um eine körperliche Begleiterscheinung handelte. In diesen Jahren erschienen eine Unzahl von Arbeiten über endokrinologische Befunde, Magensekretion, Grundumsatz, Blut-Fettsäure-Cholesterin-Aceton, Elektrolyte und Blut-Bromgehalt, die von

ROGGENBAU (16) 1936 zusammengefasst wurden. Er konstatierte als Ergebnis eine unspezifische Störung der vegetativen Regulation. GREVING und JAHN (17, 18, 19) forschten nach einem histaminähnlichen Stoff. Sie hatten bei stuporösen Zuständen eine vermehrte Erythropoese, ein Absinken des Serumbilirubinspiegels und während katatoner Erregungszustände eine Verminderung der Cholesterinester gefunden.

In seiner "Endokrinologischen Psychiatrie" hat M. BLEULER 1954 mit differenzierteren Untersuchungsmethoden alle früheren Befunde nachgeprüft und zusammengefasst (20). Im angelsächsischen Schrifttum finden sich ebenfalls zahlreiche Arbeiten, die biochemische Theorien und Ergebnisse in Bezug auf die Schizophrenie kritisch überprüft haben (McFARLAND und GOLDSTEIN (21), RICHTER (22), HORWITT (23), McDONALD (24)).

R. JUNG (25) fragte schon 1943, wo denn eigentlich bei diesen eifrigen biochemischen Untersuchungen das Gehirn bleibe. Wenn schon Schizophrenie als eine somatische Krankheit, dann müsste wohl mindestens teilweise auch das Gehirn beteiligt sein.

Es stellt sich in der Tat die Frage, ob all diese mit Sorgfalt und Aufwand betriebenen grossen Reihenuntersuchungen nicht im wesentlichen die Peripherie körperlicher Begleitsymptome abtasteten, ohne dass es überzeu-

gend gelungen wäre, auch nur bis in die Nähe des Krankheitskerns vorzustossen.

WYRSCH (26) meinte in diesem Zusammenhang 1961, was im Anfang gewesen sei, die Henne oder das Ei: zuerst das Somatische und nachher erst das, was man "Emotionalität" nennt oder umgekehrt.

Biosynthese und Metabolismus des Serotonins

Im letzten Jahrzehnt hat die biochemische Forschungsrichtung durch Arbeiten über den Hirnstoffwechsel und nicht zuletzt durch die Entdeckung des Serotonins, das zur Gruppe der biogenen Amine mit Hormoncharakter gehört, neue Impulse erhalten (27-34).

RAPPORT, GREEN und PAGE (35), (36) isolierten 1948 aus Acetonextrakten von Rinderblut einen Stoff, der gefässverengend und darmkontrahierend wirkte und nannten ihn deshalb Serotonin. RAPPORT (37) klärte 1949 die chemische Struktur als 5-Hydroxytryptamin auf. ERSPAMER und ASERO (38) nannten ihren 1952 aus dem Extrakt enterochromaffiner Zellen gewonnenen Wirkstoff Enteramin und stellten noch im gleichen Jahr dessen Identität mit Serotonin fest.

Während das neue biogene Amin für die Innere Medizin wegen seiner Beziehung zum sogen. metastasierenden

Dünndarmcarcinoid (Scholte 1931) bedeutsam wurde (39), erregte in der psychiatrischen Fachwelt die Mitteilung von WOOLLEY und SHAW (40) auf einer Tagung der National Academy of Sciencesin New York einiges Aufsehen.

Über den Nachweis und die Verteilung von Serotonin in der Hirnsubstanz war bereits gearbeitet worden. WOOLLEY wies darauf hin, dass verschiedene als Serotoninantagonisten bekannte Substanzen (Lysergsäurediäthylamid, Harmalin und Yohimbin) geistige Störungen verursachen können. Insbesondere konnte mit Lysergsäurediäthylamid ein schizophrenieähnliches Zustandsbild erzeugt werden. Tierexperimente sprachen dafür, dass die antagonistische Wirkung durch Kompetition auf einer pharmakologisch ausgelösten Verarmung der Hirngewebe an Serotonin beruht. WOOLLEY hielt es daher für möglich, dass gewisse Geisteskrankheiten - wie z.B. die Schizophrenie - infolge einer Stoffwechselstörung durch Mangel an Serotonin im Gehirn entstehen. In einer ausführlichen Arbeit (41) ergänzten beide Autoren ihre Arbeitshypothese dahin, dass die psychischen Abweichungen möglicherweise auch durch einen Serotoninüberschuss bedingt sind, da der Wirkungsmechanismus über eine Hemmung der Aminooxydase zu einer Anreicherung von Serotonin führen könnte. Sie räumten ein, dass derartige Spekulationen bisher durch pharmakologische oder biochemische Beweisführung nicht zu stützen sind.

GADDUM, der zusammen mit AMIN und CRAWFORD (42) die Verteilung des Serotonins im Hirngewebe beim Hund untersuchte, meinte damals, es sei möglich, dass der Serotoningehalt des Gehirns wesentlich zur psychischen Gesundheit beiträgt.

KETY (12) hat diesen Optimismus in seiner grossen Übersichtsarbeit erheblich gedämpft. Er zeigt noch viele andere mögliche Theorien auf und warnt vor dem elementaren Fehler zu glauben, dass es eine einzige Ursache für die Schizophrenie geben solle, die doch selbst ein Sammelbegriff für eine Vielfalt geistiger Abartigkeiten sei.

Der Zweck zahlreicher Arbeiten, die in den letzten Jahren erschienen sind, ist die weitere Aufklärung über Bedeutung und Verteilung der Hirnamine, darunter auch Serotonin.

Nach Untersuchungen von COSTA und APRISON (43) an menschlichen Hirnen war die Serotoninkonzentration in den mesencephalen Strukturen, hier besonders in der Substantia nigra am höchsten (über 6 Gamma/g gefrorenem Frischgewebe). Auch der Hypothalamus enthielt noch beträchtliche Mengen, während die Rindengebiete mit 0,1 - 0,5 Gamma/g die niedrigste Konzentration aufwiesen.

Es ist bei diesen Angaben zu berücksichtigen, dass Gehirne älterer Menschen zwischen 57 und 81 Jahren untersucht wurden und die Einzelergebnisse z.T. beträchtlich differierten.

BERNSHEIMER, BIRKMAYER und HORNYKIEWICZ (44) fanden an gesunden menschlichen Gehirnen in den serotoninreichen Regionen eine Abnahme der Konzentration dieses Amins in der Reihenfolge: Formatio reticularis-Substantia nigra - zentrales Höhlengrau des Mittelhirns - Nucleus caudatus - Putamen - Hypothalamus - Pallidum. Die errechneten Werte der Serotoninkonzentration zeigten eine geringere Streuung. Insgesamt lagen sie erheblich niedriger als in der vorgenannten Arbeit (0,6 - 0,04 Gamma/g gefrorenem Frischgewebe), obwohl die Untersuchungen auch hier an älteren menschlichen Gehirnen vorgenommen wurden. Bei Parkinsonkranken war mit Ausnahme der Formatio reticularis eine beträchtliche Abnahme des Serotoningehaltes in diesen Regionen festzustellen. In der Arbeit wird darauf hingewiesen, dass als auffällige Nebenwirkung einer chronischen Reserpinbehandlung in der Psychiatrie das Auftreten eines sogen. medikamentösen Parkinsonismus beobachtet wird, der klinisch und therapeutisch vom "echten" Parkinson-Syndrom nicht zu unterscheiden ist. Vom Reserpin war seit längerem bekannt, dass es bei Tieren neben einer Abnahme des Noradrenalin- und Dopamingehaltes zu einer Freisetzung von Serotonin im Gehirn kommt. Die Autoren glauben,

daraus schliessen zu dürfen, dass das Funktionieren bestimmter Systeme innerhalb des Zentralnervensystems vom normalen Verhalten der Hirnamine abhängig ist und dass diese hormonartigen Wirkstoffe eine echte physiologische Rolle im Zentralnervensystem spielen.

Auf dem 4. Internationalen Kongress für Biochemie in Wien 1958 berichtete UDENFRIEND (32) über den Serotoninstoffewechsel im Gehirn, wo dieses Amin offenbar aus Tryptophan besonders im Hypothalamus und im Hirnstamm gebildet wird. Das Ferment, welches aus Tryptophan 5-Hydroxytryptophan bilden kann, ist in Säugetiergeweben, ebenso wie das 5-HTP selbst, bisher nicht aufgefunden worden. Dagegen kommt die Decarboxylase, die diese Aminosäure zum Amin abbaut, gerade in jenen Teilen des Gehirns vor, die auch Serotonin enthalten. Sie wird durch Pyridoxalphosphat aktiviert und der Gehalt an Serotonin sinkt bei Pyridoxinmangel. Zugeführtes 5-HTP kann im Gegensatz zu Serotonin ins Gehirn eindringen und dort zur Anhäufung von Serotonin führen, was einen ähnlichen Erregungszustand wie nach Thalamusreizung zur Folge hat. In den gleichen Geweben kommt auch die Monoaminooxydase vor, welche Serotonin, aber auch Dopamin, Tryptamin, Methylhistamin, Noradrenalin und 3-Methoxy-Noradrenalin abbaut. Über 5-Hydroxyindolacetaldehyd erfolgt der Abbau zur 5-Hydroxyindol-

essigsäure, die im Urin ausgeschieden wird. Diese Ausscheidung kann nach oraler Belastung mit Serotonin als Maßstab der Aktivität der Monoaminooxydase, besonders im Darm und in der Leber, aber wohl auch im Gehirn, bewertet werden. Interessant sind die Wirkungen von Hemmkörpern der Monoaminooxydase, von denen besonders iso-Propyl-isonicotinylhydrazin (Iproniacid) untersucht wurde. In einer Dosierung von 180 mg/kg wird bei Ratten eine Hemmung des Fermentes für 5 - 6 Tage beobachtet. Unter solchen Bedingungen können andere Abbauwege des Serotonins z.B. Glucuronidbildung aufgezeigt werden. Bei dieser Fermenthemmung kommt es zu einer Vermehrung aller oben aufgezählten Amine, sodass die pharmakologischen Wirkungen nicht nur auf Serotonin zurückgeführt werden können. 5-Hydroxytryptamin liegt in den Geweben gebunden vor. Aus dieser Bindung kann es aber z.B. beim Zerkleinern von Hirngewebe freigesetzt werden. Ein Beweis für das Vorhandensein dieser Speicherform wird am Rattenuterus, der besonders nach Vorbehandlung mit Oestrogenen auf sehr kleine Serotoninmengen (0,005 Gamma/ml) mit Kontraktionen reagiert, erbracht. Aus der gebundenen Form kann Serotonin vor allem durch Rauwolfia-Alkaloide in Freiheit gesetzt werden. Dennoch ist die Wirkung dieser Stoffe auf das Zentralnervensystem und den Blutdruck nicht nur auf Serotoninfreisetzung zu beziehen, da ebenso auch aktives Dopamin und Noradrenalin entsteht (45), (46).

Ergebnisse bei Belastungsversuchen im Serotonin-stoffwechsel

Seit 1957 beschäftigen sich zahlreiche Arbeiten mit der 5-HIE-Basalausscheidung bei Gesunden und unterschiedlich Erkrankten. Mit Ausnahme erhöhter Werte beim Dünndarmcarcinoid, schwanken die gefundenen Tagesmengen zwischen 2 und 8 mg. Eine statistisch signifikante Änderung der Basalausscheidung bei Erkrankten - darunter auch Schizophrene - konnte nicht nachgewiesen werden. Aus diesem Ergebnis folgerten BUSCAINO und STEFANACHI (47), dass bei der Schizophrenie - sollte sie ursächlich im Serotoninstoffwechsel begründet sein - sich diese Störung zumindest nicht in einer veränderten Ausscheidung des Endproduktes 5-HIE äussert.

In einer umfangreichen Arbeit haben DAVIDSON, SJOERDSMA, LOOMIS, UDENFRIEND (48) und andere Autoren (47), (49), (50), (51), (52) den Serotoninstoffwechsel in Belastungsversuchen beim Menschen überprüft.

5-HIE-Belastung

Bei intravenöser Infusion wurden 55% der zugeführten Menge im Urin wiedergefunden (48).

Serotonin-Belastung

Bei Infusion von 5-HTA liessen sich 77% der zugeführten Menge als 5-HIE im Harn nachweisen (48). BUSCAINO und STEFANACHI (47) dagegen berichteten von einer unterschiedlichen Wiederfindung des zugeführten Serotonins als 5-HIE bei gesunden und schizophrenen Patienten. Mit 25% lag bei ihnen die Ausscheidungsquote gesunder Versuchspersonen signifikant tiefer als bei DAVIDSON et al. (48), die 77% angegeben haben.

Im Mittel wurde bei Schizophrenen 42% als 5-HIE aufgefunden; bei einigen akut Erkrankten lag dieser Prozentsatz über 90%.

5-HTP-Belastung

Die von den Autoren (48) über 3 Stunden als Infusion zugeführte Vorstufe des Serotonins 5-HTP erscheint bei Normalpersonen in 10 Stunden mit 28% als 5-HIE im Urin. Auf dem III. Kongress des Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum in München 1962 teilten DEGKWITZ et al. (49) als Ergebnis der intravenösen 5-HTP-Belastungen (0,1 - 0,3 mg der d-l-Form pro kg Körpergewicht) eine Mehrausscheidung an 5-HIE von 40 - 60% der zugeführten l-Form über 8 Stunden mit. Rund 67% der wiedergefundenen Menge erschienen in den ersten 2 Stunden im Urin.

Wie E. SCHMID, HAAS, HENNING, MEYTHALER und SCHÖN (50) mitteilten, scheint die gestörte Leberfunktion für den Stoffwechsel des Serotonins und seiner Vorstufen in einer nicht erwarteten Weise von Bedeutung zu sein. Sie fanden nach drei bis vierstündiger intravenöser Zufuhr von 50 mg d-l-5-HTP im 24-Stundenharn bei Lebergesunden 36%, bei Patienten mit Leberparenchymschaden 56% des zugeführten l-5-HTP als 5-HIE wieder.

Die vorliegende Arbeit berichtet über die Änderung der 5-HIE-Basalausscheidung einer klinisch weitgehend einheitlichen Gruppe von 11 chronisch Schizophrenen, die mit 75 mg d-l-5-HTP (1 - 1,5 mg/kg Körpergewicht) belastet wurden.

## Methodik

Die für die Arbeit ausgewählten Patienten erhielten vor und während der Untersuchungen keine serotoninhaltigen Nahrungsmittel und waren frei von jeglicher Medikation.

Jeweils zwei bzw. drei Kranke lagen unter Aufsicht einer Dauerwache isoliert in einem hierfür eingerichteten Krankenzimmer. Der Urin wurde mittels eines Verweilkatheters exakt über 48 bzw. 72 Stunden gesammelt. Die Entleerung der Blase erfolgte nach Verwerfung des 7-Uhr-Urins am ersten Tag um 8, 11, 13, 17, 21 und 7 Uhr. Die gleichen Sammelportionen wurden an zweiten und dritten Tag gewonnen. Am ersten Tag sind 500 ml 5%iger Glucose über 120 Minuten infundiert worden. Zum gleichen Zeitpunkt erfolgte am zweiten Tag in der angegebenen Infusionslösung die Verabreichung von 75 mg d-l-5-HTP über dieselbe Zeitdauer.

Mit Ausnahme von drei Patienten, bei denen aus pflegerischen Gründen auf den Nachsammeltag verzichtet wurde, erstreckten sich die Untersuchungen auf 72 Stunden.

Die Urine wurden nach der Methode SCHÖN, ORDNUNG und E. SCHMID (53) aufgearbeitet. Die eingesetzte Menge

an den Leer- und Belastungstagen variierte entsprechend der erwarteten Konzentration an 5-HIE. Nach Zusatz von 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurde mit Essigsäureäthylester extrahiert und über eine saure Aluminiumoxydsäule chromatographiert. Der dreimaligen Extraktion mit Phosphatpuffer schloss sich die Farbreaktion der einzelnen Extrakte an. Die bei 540 mμ abgelesenen Extinktionen lagen bis zu 0,800.

In Zusatzversuchen fand sich die wiedergewonnene Menge an 5-HIE an der oberen Grenze der in der Methode angegebenen Wiederfindungsquote.

## K a s u i s t i k

Die Patienten waren männlichen Geschlechts. Bei allen lag ein schwerer und chronischer Verlauf der Psychose vor. Zum Zeitpunkt der Untersuchung hatte man keine sicheren Anhaltspunkte für das Vorliegen einer akuten, produktiv-psychotischen Phase. Die Untersuchten boten einen mittleren bzw. schweren Defektzustand bis zur Auflösung der Persönlichkeit.

### Patient 1 - L., D., 21 J.

Als Kind sensibel und schüchtern. Gute Schulleistungen, machte alle Aufgaben zwar langsam, aber sehr gründlich. Mit 15 Jahren auffällig: verlor jedes Interesse in der Handelsschule, wurde grundlos gegenüber Mitschülern tätlich. Lief von zuhause fort, trieb sich planlos in der Stadt umher, diskutierte stundenlang über verworrene weltanschauliche Fragen. Erregungszustände - er schlug Fensterscheiben ein, warf Bierflaschen auf die Strasse - führten zur Einweisung in die Nervenklinik Nürnberg (Dez.56 - Mai 57). Nach Elektroschocktherapie (ES) und Insulinkur (IK) verweigerte er den weiteren Schulbesuch, nahm trotz bestandener Eignungsprüfung keine kaufmännische Lehrstelle an, war Hilfsarbeiter beim Stadtgartenamt. 1958 und seit Juli 59 ständige psychiatrische Behandlung auf einer geschlossenen Abteilung. Psychisch: anfangs schlaksig, distanzlos, wirkte wie das vergröberte Beispiel eines ungezogenen, gleichalterigen Flegels. Seine Gedankengänge, nur durch lockere Assoziationen verbunden, liessen jeden Sinnzusammenhang vermissen. Redete

von Schopenhauer und Platon, äusserte verstiegene Weltverbesserungsgedanken in verschrobenen Redewendungen. Schrieb verworrene Abhandlungen über "Die Realitäten des Lebens", "Das Dasein des Menschen" oder "Die Stellung des Arbeiters in Westdeutschland". 1959 bereits deutlich nivelliert, kommt es anfangs mehrfach zu hyperkinetischen Erregungszuständen, die eine Isolierung erfordern. Eine Resozialisierung misslang. Denkzerfahrenheit, vitaler Tonusverlust und Gemütsverarmung charakterisieren den hebephrenen Verlauf.

Patient 2 - F., F., 32 J.

Keine objektive Vorgeschichte. Der jugoslawische Patient wurde 1949 in die Nervenklinik Bamberg eingeliefert und im gleichen Jahr in die Heil- und Pflegeanstalt Erlangen (H. u. Pfl.A., Erl.) verlegt. Bei Erstaufnahme schizophrener Defektzustand einer Hebephrenie, die im 15. Lj. aufgetreten sein soll. Völlig kontaktlos, stumpf, läppisch, liess Pat. alles interessenlos mit sich geschehen. Meist stand er halluzinierend in einer Ecke, lachte laut auf und es schien eine heitere Welt zu sein, in die er völlig eingesponnen war. Sprach in den ersten Jahren noch einige Worte deutsch, russisch und kroatisch, später mutistisch. Meist von seinen "Stimmen" abgelenkt, war er zu anderen Zeiten unmotiviert wütend, gereizt und sofort bereit zuzuschlagen. In den letzten Jahren imponiert das Krankheitsbild als schizophrener Endzustand mit Auflösung der Persönlichkeit. Einige Tage vor der Untersuchung wird beobachtet, dass er in der Toilette Wasser laufen lässt und aus der Klosettschüssel trinkt.

Patient 3 - R., H., 23 J.

Ein Grossonkel mütterl. soll geisteskrank gewesen sein. Normale Kindheitsentwicklung, anfangs gute Schulleistungen. Nach Wiederverheiratung der Mutter (erste Ehe geschieden) schwere häusliche Konflikte durch den jähzornigen, auch sonst psychisch auffälligen Stiefvater, der 1956 durch Suicid endete. Vorübergehende Heimerziehung, sonderte sich ab, blieb einmal in der Schule sitzen. Im Abschlusszeugnis Beurteilung als sehr still, fleissig, aber gehemmt. In der Lehrzeit nach Auskunft des Meisters schwierig, dickköpfig. 1959 bereits psychisch auffällig, gab er 1960 den Beruf als Installateur auf, "weil er als überzeugter Christ es nicht verantworten konnte, Musikautomaten aufzustellen". Will "seinem Gott als Diakon dienen", fand Aufnahme in einem Brüderhaus. Durch sein eigenbrötlerisches Wesen auffällig, lief grundlos fort, war uneinsichtig gegenüber Ermahnungen, blieb zuletzt völlig mutistisch im Bett liegen. Bei Einlieferung in die Nervenklinik im Juli 61 katatonstarr, nachts unruhig, lief tags in den Speisesaal, verschlang gierig alle erreichbaren Nahrungsmittel, schmierte mit Kot und Urin, montierte Wasserhähne ab, fing Mäuse, denen er den Kopf abriss. Fühlte sich verfolgt, glaubte, eins zu sein mit dem Despoten Hitler, fürchtete sich vor dem grossen Strafgericht. Meist stelzte er mit feierlichen Gebärden umher, um plötzlich in katatone Starre zurückzufallen. Febr. 62 Verlegung in die Nervenklinik Erlangen: Versündigungsideen, hörte Stimmen (Bibelsprüche), Denkzerfahrenheit, Verfolgungsideen, paranoide Umdeutungen (Stimmen im Radio), Veränderungsgefühl gegenüber der Umwelt, häufig mutistisch, affektsteif. Kritzelt von verschiedenen Seiten auf ein Blatt, verbindet die einzelnen Stellen durch Striche: " Gott setzte Adam und Eva ..... frohlocke (freundlich) Jungfrau, du bist von Gnade erfüllt ..... des Engels Wort (Same) brachte dir das göttliche Wort (Eierstock) .....". Der katatone-

stuporöse Zustand konnte durch Neuroleptica gelockert werden. Zur Zeit der Untersuchung distanzlos, läppisch, nivelliert.

Patient 4 - G., K., 40 J.

Als Kind normale Entwicklung, sehr still. Nach der Schulzeit - mittelmässig begabt, aber gewissenhaft und fleissig - arbeitete er auf dem kleinen landwirtschaftlichen Anwesen der Eltern. 1941 Arbeitsdienst, 1942 Wehrdienst in Russland. Dort Fleckfiebererkrankung. 1945 entlassen, übernahm er die elterliche Landwirtschaft, die er bis zur Erkrankung ordentlich führte. Einzelgänger. Im Frühjahr 52 fühlte er sich verleumdet, glaubte, dass man ihm um sein Anwesen bringen wolle, äusserte Vergiftungsideen und lief von zuhause fort. Behauptete, dass man ihm eine grosse Nadel in den Hals gestossen habe, war völlig verwirrt, wurde von der Polizei aufgegriffen. Bei der Einlieferung in die H. u. Pfl. A. Erl. ablehnend-negativistisch, lag mit halbgeöffneten Augen stuporös im Bett, erkannte auch seine Angehörigen nicht. Später zugänglicher, doch fehlte ihm jegliche Erinnerung an die letzte Zeit. Alles sei wie ein Traum gewesen. Antwortete sehr langsam, war aber örtlich, zeitlich und zur Person orientiert. In den folgenden Monaten wechseln gesteigerter Bewegungsdrang und plötzliche Aggressivhandlungen mit akinetisch-stuporöser Regungslosigkeit. Ende 1952 bereits deutlich affektiv nivelliert, zerfahren und initiativelos. In den nächsten Jahren fortschreitender Persönlichkeitszerfall. Der Kranke lümmelt sich in den

Ecken herum, brabbelt unverständlich in sich hinein, lässt Urin und Kot unter sich, zeigt ambitendentes Verhalten. Zum Zeitpunkt der Untersuchung ist keine Verständigung mehr mit ihm möglich.

Patient 5 - Ge., K., 38 J.

Vater und ein Bruder des Pat. psychisch auffällig, schizoid. Normale Entwicklung des Pat., kaufmännische Lehre, manchmal hypochondrische Gedanken. Nach Einberufung zum Wehrdienst 1942, noch in der Ausbildung Differenzen mit Vorgesetzten, 18 Monate Festung wegen Wehrzersetzung, Strafkompanie. Auf Berufung des Vaters nervenklinische Untersuchung und Anstaltsbehandlung (ES). 1944 nach Entlassung wechselnde hypochondrische Beschwerden, keine regelmässige Arbeit. 1948 9 Monate Heilanstalt, verschrobene religiöse Vorstellungen, akustische Halluzinationen. Bis 1950 vermutlich 3 Schübe, die später nicht mehr abzugrenzen waren. Von 1951 bis 54 fünfmal jeweils mehrere Monate Nervenklinik. Massenhaft körperliche Beeinflussungen, gespreizte, bizarre Psychomotorik, affektsteif, inadäquat, verschrobene Ausdrucksweise, phrasenhafter Rededrang ohne assoziative Bindung. Dazwischen plötzlich auftretende Erregungszustände mit ausgeprägten vegetativen Begleiterscheinungen. Er befinde sich in einem "Nervennotstand", schwört bei seiner "europäischen Herzehre auf europäische Christencharta der jungdemokratischen Samaritanerrechte ..... die Regensburger grün-blau-weisse Märtyrerrechtsstunde ..... Christhörungspflegerverbürger". Während er um seine Rechte schreit, schaut er in die

Fensterscheibe und spiegelt sich darin. Schreibt lange, sinnlose Gedichte, malt in ein Rechenheft ungeordnet in jedes Karo einzelne Ziffern. Auf den Versuch einer Einordnung in die Arbeitstherapie reagiert er mit Erregung. Dem bombastischen Protest ist zu entnehmen, dass er als "armer, kriegsverletzter Nervennotstandsmann" es nicht nötig habe, für diesen "Rechtsverhinderungsstaat" auch noch zu arbeiten. 1962 bei erneuter Klinikbehandlung Schlafstörungen, pseudodepressive Symptomatik, starre Psychomotorik im Wechsel mit geschraubt-feierlichen Gebärden, so verneigt er sich besonders tief, wenn man ihn anspricht. Zum Zeitpunkt der Untersuchung ist er deutlich nivelliert.

Patient 6 - F., H., 22 J.

Nach normaler Kindheitsentwicklung mittelmässige Schulleistungen, erste Auffälligkeiten in der Berufsschule: unkonzentriert, zerstreut, verlor jedes Interesse an der Arbeit, trieb sich herum. Gab die Arbeit schliesslich auf, war auch in der Berufsschule nicht mehr tragbar. 1961 6 Monate stationäre Behandlung in der Nervenklinik Nürnberg (ES und Neuroleptica). Zweiter Schub 1962: schlaflos, interessenlos, mutistisch, deutlich nivelliert, unruhig-gespannt. Wendet den Kopf gegen die Wand, berichtet polternd, bruchstückweise über körperliche Missempfindungen. Ein elektrischer Strom fliesse durch seine Arme, von aussen gemacht. Affektiv-indifferent, flach, mitunter läppisch-flegelhaft, steht er meist auf den Gängen herum. Angesprochen, reagiert er mit unmotiviertem Lachen oder antwortet nur kurz, oft ohne auf den Sinn der Frage einzugehen. Langsame "Versandung" ohne eigentliche produktiv-psychotische Phasen.

Patient 7 - H., K., 53 J.

Normale Entwicklung, Volksschule, mittelmässiger Schüler. Abgeschlossene Berufsausbildung als Metallfacharbeiter. Während des Krieges uk-gestellt. 1945 erste psychische Auffälligkeit, verliess grundlos seine Arbeitsstelle, "weil sie mir mein Leben genommen haben, denn sie haben mir meine Gesundheit verletzt". Bis zur Invalidisierung 1949 wegen Geisteskrankheit nicht mehr kontinuierlich gearbeitet. Zahlreiche Sinnestäuschungen und Wahnideen, kritiklos, zerfahren. 1953 wegen völliger Verwahrlosung (kampierte in einem unheizbaren Barackenzimmer und schlief auf einem Strohhaufen) Anstaltseinweisung. Bei Aufnahme willig und freundlich, inkohärente Gedankengänge. Sass meist untätig herum, murmelte vor sich hin, setzte sich mit seinen "Stimmen" auseinander, behauptete, aus seinem Darm habe ein Finger herausgeguckt. Vorübergehend in einem Altersheim untergebracht, musste er seit Juni 54 wegen Gemeingefährlichkeit verwahrt werden. Behauptete, schon lange gestorben und jetzt der Herrgott zu sein, wirkte maniriert-verschroben, halluzinierte, sprach von Fernhypnose. Es seien ihm "die Kugelregler herausgefallen, der Lungenhaubenkreis, der Herzkugelkreisführer usw.". Man solle ihm helfen, die "Kugeln aus dem Abortkanal" herauszuholen, da die Vergiftung sich auch "bei Entleerung der Geburtskugelhaube" bemerkbar mache. Relativ gut erhaltene Fassade mit korrekt-höflichem Benehmen und richtigen Antworten auf einfache Fragen, Im Gegensatz dazu massiver Denkzerfall mit Wortneubildungen, die sich an einen aufgeschnappten Begriff reihen, z.B. "Geburtenrollenmantel, Geburtgliederlatternmantel, wattierter Korbeisenmantel usw.". Zum Zeitpunkt der Untersuchung pflegerisch schwierig, da psychomotorisch unruhig, schmiert mit Kot und Urin.

Patient 8 - Sch., H., 35 J.

Mit 3 Jahren leichte "Hirnhautreizung". Sonst normale Entwicklung, lernte gut. Nach Schulentlassung Berufsausbildung als Metzger. Im zweiten Lehrjahr erstmals Auffälligkeiten, blieb der Arbeit fern, fühlte sich beobachtet, glaubte, die Leute würden über ihn reden. Sass stundenlang regungslos, starrte vor sich hin, ängstlich, verweigerte das Essen. Seit 1944 Anstaltsverwahrung. Damals bereits schizophrener Defektzustand. Dranghafte Bewegungsunruhe, in der er vor seinen Verfolgern flüchtete, sich in Ecken verkroch, wechselte mit stuporösen Zuständen leerer Gleichmütigkeit. Nach ES-Behandlung etwas freier, halluzinierte aber weiter, hörte die Leute aus seinem Heimatdorf über ihn reden, glaubte, seine Angehörigen stünden vor der Tür und riefen nach ihm. Lief in ständiger Unruhe ziel- und planlos umher. Auf Befragen erklärt er sein Verhalten damit, dass der "Geist" ihn treibe, ihm Befehle gebe und in ihm zaubere. Auch nachts würde er vom "Geist" gepackt, der ihn quäle oder sich einen Spass mit ihm mache. In den nächsten Jahren rasch fortschreitender Persönlichkeitszerfall. Völlig abgestumpft, lebt wie ein Tier dahin. Sitzt mit maskenhaft-leerem Gesicht stupide herum oder springt grimassierend von einem Fuss auf den anderen. 1951 kommt es noch einmal zu einer produktiv-psychotischen Phase mit schweren Erregungszuständen, massiven halluzinatorischen Erlebnissen und unmotivierten Aggressivhandlungen, die eine längere Isolierung erfordern. In den folgenden Jahren defekt "versandet", mutistisch, im allgemeinen gut lenkbar, obwohl - auch zur Zeit der Untersuchung - völlig unberechenbar aggressiv.

Patient 9 - R., G., 34 J.

Normale kindliche Entwicklung, mittelmässiger Volksschüler, nach Schulentlassung in der elterlichen Landwirtschaft gearbeitet. Mit 15 Jahren "eigenartig", behauptete, er könne feststellen, was die anderen über ihn denken. Lief wiederholt von zuhause fort, ängstlich-unruhig. Bei Anstaltseinweisung verwirrt, unterhielt sich mit seinen "Stimmen". Arbeitete bis Juni 52 fleissig auf dem elterlichen Hof. Dann bösartig, griff seine Angehörigen an, vernachlässigte die Arbeit, in einem Erregungszustand in die Nervenklinik eingeliefert. Bei Aufnahme misstrauisch gereizt, Haltungsstereotypien und absonderliche Bewegungsabläufe. Reagierte auf einfache Fragen mit " ja, ja ich versteh' schon", oder mit "ja, ja, wie diese Sachen zusammenhängen ..... hm, hm." Steht oft lauschend in einer Ecke, lacht plötzlich unmotiviert, meist ablehnend, mutistisch, ambitendent. Sprechbereit, kommen bei Prüfung seiner geistigen Leistungen erstaunlich richtige Antworten, die in geschraubte Redewendungen eingekleidet sind. Vor einer verständlichen Antwort bringt er meist eine Reihe von absurden Wortneubildungen. In den folgenden Jahren zunehmende Absonderung, redet kaum noch, kauert in kataleptischer Starre in einer Ecke oder steht in vertrackten Haltungen stundenlang auf einen Bein. Unter neuroleptischer Behandlung anpassungsfähiger, auch in der Gruppenarbeit willig und fleissig. Der sprachliche Ausdruck beschränkt sich auf "ja" und "nein" oder auf die Feststellung, dass er zwei Jahre alt ist und "Max" heisst. Gelegentlich beantwortet er die Frage nach seinem Befinden mit: "Ja, ja, es geht schon so."

Patient 10 - B., J., 27 J.

Nach normaler frühkindlicher Entwicklung mit 3 Jahren in der Scheune gestürzt und bewusstlos aufgefunden. Nach diesem Trauma völlig verändert, geistig nicht mehr recht vorangekommen. Einschulung mit 6 Jahren, Entlassung aus der dritten Klasse, habe ständig den Unterricht gestört. Als Kind in "Wutanfällen" Kleider zerrissen, bei diesen sogen. Anfällen in Intervallen von 4 Wochen bis zu einem halben Jahr niemals bewusstlos. In den Entwicklungsjahren noch reizbarer, aggressiv. Bewegungsunruhe wechselte mit Zuständen, in denen er regungslos im Bett lag, kein Wort redete und die Nahrung verweigerte. 1956 und kurz vor Klinikeinweisung im Januar 58 langdauernde Erregungszustände mit Aggressivhandlungen. Bei Aufnahme stierte er mit weit aufgerissenen Augen wie ein gefangenes Tier seine Umgebung an, stiess grunzende Laute aus. Später zunehmend fügsamer, reagierte er auf Fragen mit leerem Lächeln, dabei verschämt nach unten oder zur Seite blickend. In der Folgezeit mutistisch, verharrte in passiv gegebenen Körperhaltungen. In seiner Sprechbereitschaft wird eine Rangordnung erkennbar. Im Laufe der Jahre verhält er sich unter Beibehaltung seiner Eigentümlichkeiten ruhig und willig.

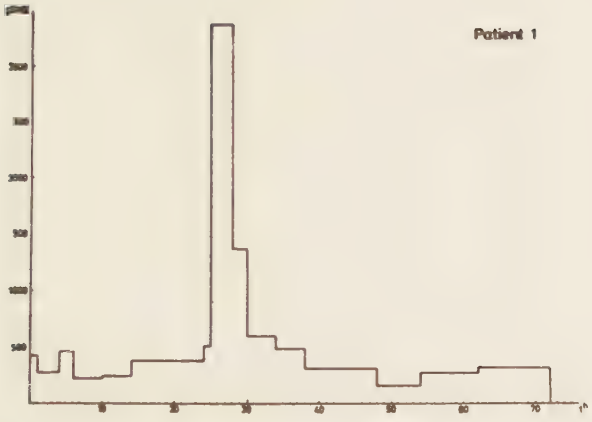
Patient 11 - N., B., 29 J.

Als Kleinkind unrein, lange mit Kot geschmiert, bis zur Aufnahme 1953 gelegentlich Bettnässer. Schon als Kind im Gefühlsleben gleichgültig und gemütskalt, trotzig, unfreundlich, undankbar, habe andere Kinder angeschrien. Mit 10 Jahren Kinderheim, dort Sonderling. Besuchte die höhere Schule, war immer einer der besten Schüler. Oft grundlos traurig,

schilderte schriftlich seine Beobachtungen und Stimmungen. Einen Tag nach dem Abitur enthemmt-lustig, machte tagelange Radtouren, drang-hafte Bewegungsunruhe, wechselte unvermittelt mit apathischer Gleichgültigkeit. Bei Klinikaufnahme im Okt. 53 gespannt, ablehnend-misstrauisch, affektiv ungesteuert, psychomotorisch eckig und ausfahrend. Berichtete im Telegrammstil über seine Eltern, die ihn vertauscht hätten und falsch seien. Dem Vater sei er ähnlich, mit Mutter nichts zu tun, Geschwister fremd, kalt, alles "grosser Schwindel", werde schon "aufklären." Horcht gespannt, lacht und weint abwechselnd, äussert unzusammenhängend, sein Vater sei eben geplatzt, er habe das im Bauch gespürt, das schade dem garnichts. Dafür komme der Minister Erhardt auf den englischen Thron und Winnetou werde Aussenminister. Die Pfleger verkannte er als verkleidete Verwandte. Liegt meist in bizarrer Haltung unter dem Bett, kotet und nässt ein. Juli 54 Verlegung in die H. u. Pfl. A., Erlangen. Wirkt dort ängstlich, gereizt, motorisch unruhig, äussert Vergiftungsideen, hat akustische Halluzinationen. Seit 1957 fast völlig mutistisch, autistisch, imponiert als schizophrener Endzustand.

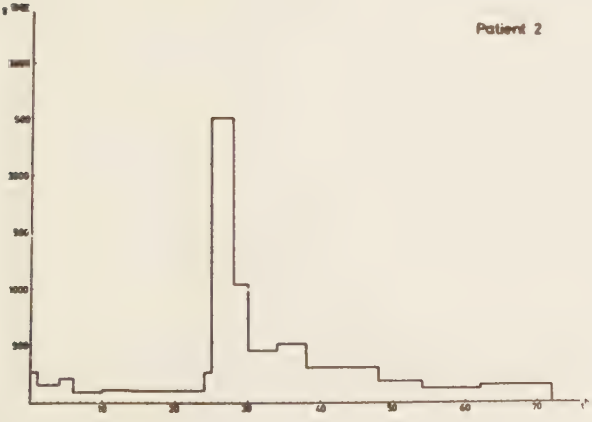
| Pat. | Alter | Erkrankungs-alter | Dauer | prämorbides Verhalten | Verlauf |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 21 | 15 | 6 | sensibel, schüchtern | in Schüben, seit 59 progredient, mittelschwerer Defektzustand |
| 2 | 32 | 15 | 17 | nicht bekannt | rasch einsetzender schwerer Defekt-zustand, seit 55 Persönlichkeitszer-fall, keine Verständigung möglich |
| 3 | 23 | 20 | 3 | kontaktschwach, gehemmt, eigensinnig | progredient, mittelschwerer Defekt |
| 4 | 40 | 30 | 10 | gewissenhaft, Einzelgänger | chronisch-progredient, Persönlich-keitszerfall mit völliger Verödung |
| 5 | 38 | 20 | 18 | hypochondrisch, uneinsichtig, rechthaberisch | Bis 1950 in Schüben, die später nicht mehr abzugrenzen sind, mittel-schwerer Defekt |
| 6 | 22 | 16 | 6 | zerstreut, unkonzentriert | langsame "Versandung" ohne eigentliche produktiv-psychotische Phasen |
| 7 | 53 | 37 | 16 | soweit bekannt, unauffällig | schleichend fortschreitender Verlauf bei pyknischer Konstitution, schwere Persönlichkeitsveränderung |
| 8 | 35 | 15 | 20 | wenig bekannt | rasch einsetzender Defekt nach 2 Jahren, Persönlichkeitszerfall |
| 9 | 34 | 15 | 19 | kontaktschwach | 8 Jahre schubweise, dann langsam progredient, schwerer Defekt |
| 10 | 27 | 14 | 13 | Minderbegabt, kindliche Verhaltensstörungen | möglicherw. infantile, wahrscheinl. präpuberale Form (STUTTE), "versandet" |
| 11 | 29 | 19 | 10 | sehr intelligent, reizbar, launisch, gemüts-kalt | rasch einsetzende Nivellierung mit Persönlichkeitszerfall |

# Ergebnisse



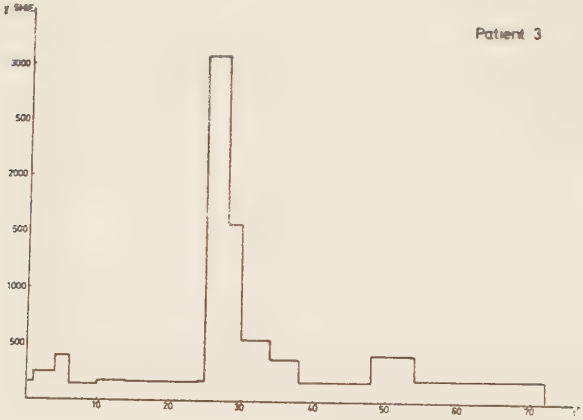

5-HIE-Ausscheidung: Vortag: 7.9 mg
Belastungstag: 20.9 mg
Nachtag: 6.5 mg

Wiederfindungsquote des 5-HTP:
15.9 mg = 42.4 % der l-Form




5-HIE-Ausscheidung: Vortag: 3.2 mg
Belastungstag: 17.0 mg
Nachtag: 3.9 mg

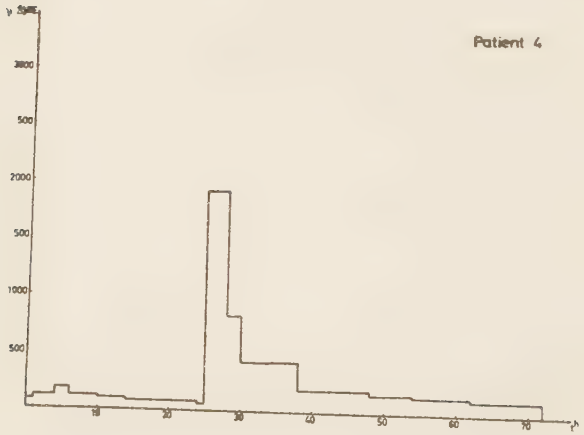
Wiederfindungsquote des 5-HTP:
15.6 mg = 41.7 % der l-Form




5-HIE-Ausscheidung:

| | |
|---|---|
| Vortag: | 5.4 mg |
| Belastungstag: | 17.9 mg |
| Nachtag: | 6.0 mg |

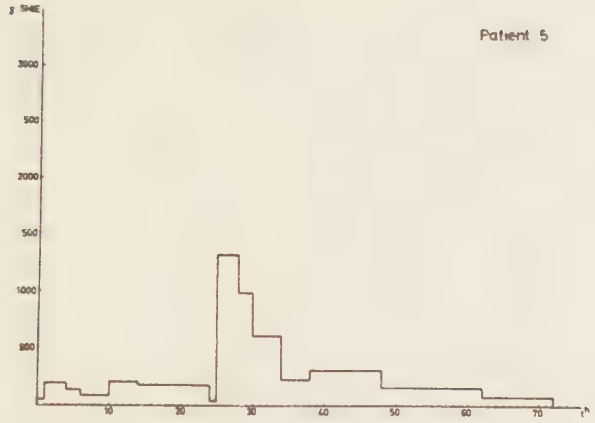
Wiederfindungsquote des 5-HTP:
14.1 mg = 37.6 % der l-Form




5-HIE-Ausscheidung:

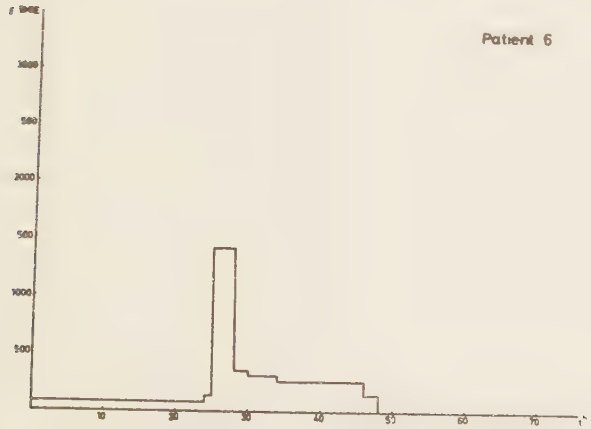
| | |
|---|---|
| Vortag: | 2.5 mg |
| Belastungstag: | 12.8 mg |
| Nachtag: | 3.3 mg |

Wiederfindungsquote des 5-HTP:
11.5 mg = 30.5 % der l-Form



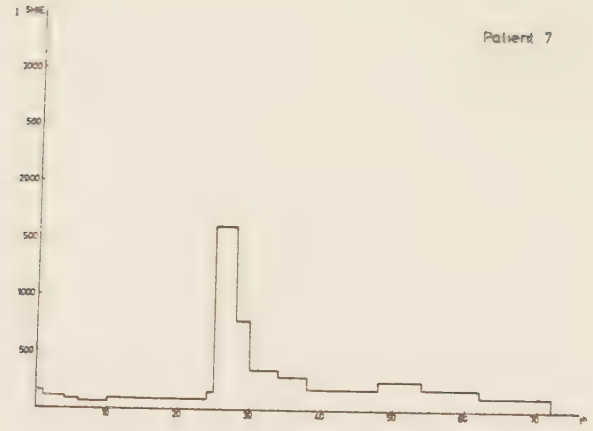

5-HIE-Ausscheidung: Vortag: 4.0 mg
Belastungstag: 11.8 mg
Nachtag: 3.1 mg

Wiederfindungsquote des 5-HTP:
10.0 mg = 25.4 % der l-Form



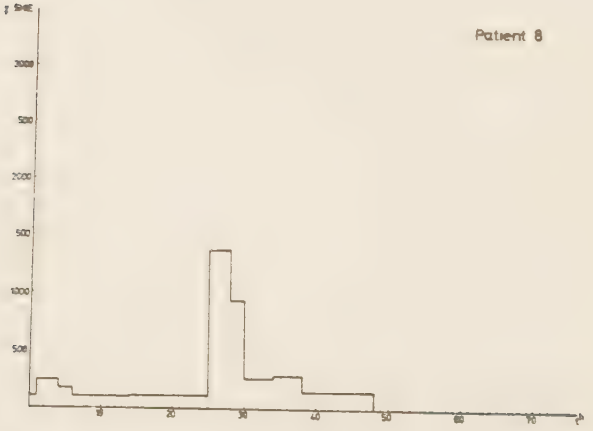

5-HIE-Ausscheidung: Vortag: 1.9 mg
Belastungstag: 9.9 mg

Wiederfindungsquote des 5-HTP:
9.2 mg = 24.5 % der l-Form



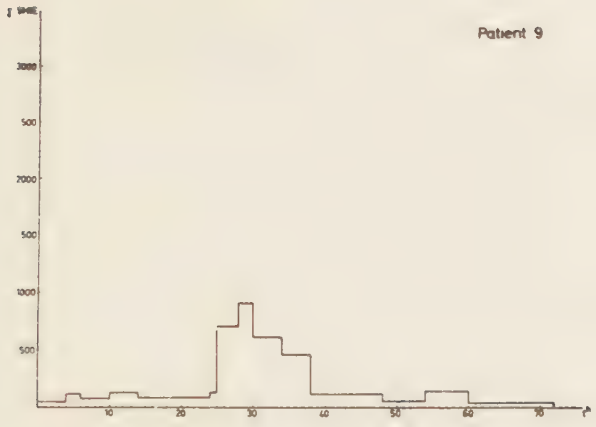

5-HIE-Ausscheidung: Vortag: 2.3 mg
Belastungstag: 10.8 mg
Nachtag: 3.7 mg

Wiederfindungsquote des 5-HTP:
9.1 mg = 24.3 % der l-Form



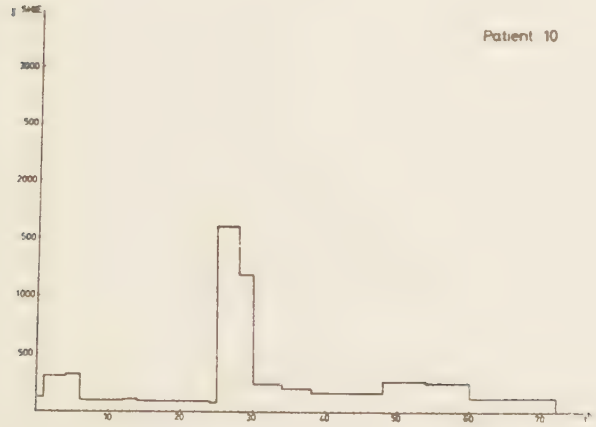

5-HIE-Ausscheidung: Vortag: 2.7 mg
Belastungstag: 10.0 mg

Wiederfindungsquote des 5-HTP:
8.4 mg = 22.5 % der l-Form



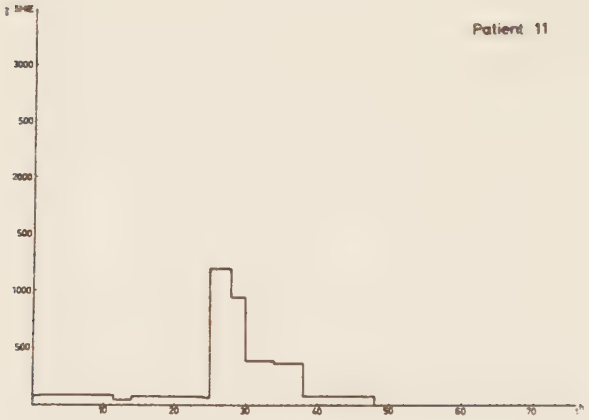

5-HIE-Ausscheidung: Vortag: 2.2 mg
Belastungstag: 8.8 mg
Nachtag: 1.7 mg.

Wiederfindungsquote des 5-HTP:
8.0 mg = 21.2 % der l-Form




5-HIE-Ausscheidung: Vortag: 3.5 mg
Belastungstag: 10.7 mg
Nachtag: 4.5 mg

Wiederfindungsquote des 5-HTP:
7.8 mg = 20.9 % der l-Form




5-HIE-Ausscheidung: Vortag: 1.8 mg
Belastungstag: 8.5 mg

Wiederfindungsquote des 5-HTP:
7.8 mg = 20.7 % der l-Form

Tabelle 2

| | Patient | Basalausscheidung (Mittelwert) mg | Wiederfindung % der l-Form |
|---|---|---|---|
| Gruppe I | 1 | 7.2 | 42.4 |
| | 2 | 3.6 | 41.7 |
| | 3 | 5.7 | 37.6 |
| | Mittel | 5.5 | 40.8 |
| | mittl.quad.Abw. | 1.8 | 2.61 |
| Gruppe II | 4 | 2.9 | 30.5 |
| | 5 | 3.5 | 25.4 |
| | 6 | 1.9 | 24.5 |
| | 7 | 3.0 | 24.3 |
| | 8 | 2.7 | 22.5 |
| | 9 | 2.0 | 21.2 |
| | 10 | 3.9 | 20.9 |
| | 11 | 1.8 | 20.7 |
| | Mittel | 2.7 | 23.7 |
| | mittl.quad.Abw. | 0.8 | 3.27 |
| Prozent der Basalausscheidung und Wiederfindung (Gruppe I = 100) | | 49 % | 58 % |

Tabelle 3

Ausscheidung der $^{5}$-HIE (ms) am Belastungstag in Abhängigkeit von der Zeit

| | Stunden nach Infusionsbeginn: | | | Prozent d. Gesamtausscheidung am Belastungstag: | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Gruppe I | 1.-3. | 3.-5. | 5.-9. | 1.-3. | 3.-5. | 5.-9. |
| Bat. 1 | 10.1 | 2.7 | 2.4 | 48.4 | 13.7 | 11.4 |
| 2 | 7.5 | 2.1 | 1.8 | 44.4 | 12.3 | 10.8 |
| 3 | 8.2 | 3.1 | 2.2 | 42.1 | 17.5 | 12.2 |
| Mittel | | | | 45.0 | 14.3 | 11.5 |
| mittl. quadratische Abweichung | | | | 3.1 | 2.7 | 0.7 |
| Gruppe II | | | | | | |
| Bat. 4 | 5.7 | 1.6 | 1.7 | 44.7 | 12.8 | 13.3 |
| 5 | 4.0 | 2.0 | 1.2 | 33.7 | 16.8 | 10.4 |
| 6 | 4.3 | 0.7 | 1.3 | 43.3 | 7.3 | 12.8 |
| 7 | 4.8 | 1.5 | 1.4 | 44.1 | 14.3 | 12.7 |
| 8 | 4.1 | 1.9 | 1.1 | 41.5 | 18.9 | 10.6 |
| 9 | 2.1 | 1.8 | 2.5 | 27.8 | 20.6 | 27.8 |
| 10 | 4.8 | 2.4 | 1.0 | 44.8 | 22.1 | 9.2 |
| 11 | 3.6 | 1.9 | 1.5 | 42.0 | 22.3 | 18.1 |
| Mittel | | | | 39.7 | 16.9 | 14.4 |
| mittl. quadratische Abweichung | | | | 7.4 | 5.2 | 6.1 |

| | 1.-3. | 1.-5. | 1.-9. |
|---|---|---|---|
| Prozentuale Ausscheidung Gruppe I | 45.0 | 59.3 | 70.8 |
| Gruppe II | 39.7 | 56.6 | 71.0 |

In rund 300 Einzelbestimmungen wurde das Verhalten des Serotoninstoffwechsels an einem klinisch weitgehend einheitlichen Kollektiv chronisch Schizophrener (Tab.1) nach intravenöser 5-HTP-Belastung (1,0 - 1,5 mg/kg Körpergewicht) untersucht.

Vorher waren die Patienten - mindestens acht Tage lang - frei von jeglicher Medikation. Pharmaka aus der Gruppe der Monoaminooxydase-Hemmer oder Serotoninfreisetzer waren nicht verabreicht worden.

Die beim Sammeln des Urins eingehaltenen exakten Bedingungen ergeben sich aus der Methodik. Die Zuverlässigkeit der Aufarbeitung wurde durch einen Standard in jedem Bestimmungsansatz überprüft.

Die gewonnenen Befunde sind folgende:

1. Die Basalausscheidung an 5-HIE liegt mit 1.8 - 7.9 mg/d (arithmetisches Mittel 3.7) in dem in der Weltliteratur angegebenen normalen Schwankungsbereich (Tab.2).

2. Die Wiederfindungsquoten gruppieren sich - bezogen auf die l-Form des zugeführten 5-HTP - um 23 bzw. 40% (Tab.2).

3. Hierbei sind die 5-HIE Ausscheidungsraten in einzelnen Zeitintervallen nicht signifikant unterschieden (Tab3).

## Diskussion

In seiner umfassenden Arbeit hat ERSPAMER (38) die bis April 1961 vorliegenden Ergebnisse zusammengestellt. Die Befunde über unterschiedliche 5-HIE-Ausscheidungen, die Wiederfindungsquoten nach 5-HTP- und 5-HTA-Belastungen sowie das Vorkommen nicht identifizierter Indolderivate im Urin Schizophrener sind widersprechend.

Die in den vorliegenden Untersuchungen gefundene Basalausscheidung an 5-HIE liegt in dem mit 2 bis 8 mg/d angegebenen normalen Schwankungsbereich und stimmt mit den Befunden neuerer Arbeiten überein (FELDSTEIN et al., ROBINS et al., SANO et al., CURZON, BUSCAINO und STEFANACHI). Die beschriebenen, z.T. erheblichen individuellen Schwankungen werden - wahrscheinlich als Ergebnis der exakten Uringewinnung mittels Katheters - vermisst.

Da evtl. unterschiedliche 5-HIE-Ausscheidungen innerhalb von 24 Stunden nicht unwesentlich für die Berechnungsgrundlage der Wiederfindungsquote und somit für den Zeitpunkt des Infusionsbeginns gewesen wären, ist das Tagesprofil der 5-HIE-Ausscheidung am Vortage mit Leerinfusion und - ohne Infusion - am Nachtage bestimmt worden.

Die Streuungen erwiesen sich als minimal und konnten vernachlässigt werden. Damit erübrigten sich auch Überlegungen zu einer unterschiedlichen Tag-Nachtausscheidung, die für die Beurteilung des Mehrausscheidungszeitraumes am Belastungstage von Bedeutung wäre, zumal in etwa 50 zusätzlichen Bestimmungen kein signifikanter Unterschied gefunden wurde.

Die von DAVIDSON et al. (48) selbst kurzzeitig mit 10 - 120 mg 5-HTP intravenös belasteten Patienten zeigten keine schwerwiegenden Komplikationen. In der vorliegenden Arbeit wurde einheitlich mit 75 mg d-l-5-HTP belastet, um ein hinreichendes Substrat zu garantieren, das in seinen Metaboliten der relativ grob-chemischen Aufarbeitungsmethode nicht entging und sich signifikant nachweisen liess. Hierbei wurden - mit Ausnahme von Würgereiz und vereinzeltem Erbrechen - keine Komplikationen gesehen, insbesondere blieben Puls- und Blutdruckwerte während und nach der Belastung im Rahmen physiologischer Schwankungen.

Die wiedergewonnenen Mengen l-5-HTP als 5-HIE liegen zwischen 20.7 und 42.4 %, wobei jedoch zwei Gruppen deutlich werden. Die erste (Tab.2) zeigt einen Mittelwert von 40.8 % (37.6 - 42.4), die zweite Gruppe einen von 23.7 % (20.7 - 30.5).

Korrespondierend zur Wiedergewinnung ergibt sich auch eine Unterscheidung in der Basalausscheidung (5.5 bzw. 2.7 mg) beider Gruppen, die aus Tab. 2 ersichtlich wird.

Mit 40.8 % Wiederfindung stimmt die Gruppe I mit den Ergebnissen von SCHMID u.a. bei Lebergesunden (36 %) überein. Für Leberparenchymerkrankte fanden die genannten Autoren - ebenso wie DONALDSON et al. (54) - eine höhere Rückgewinnung (56 %). Bei den hier untersuchten Patienten ergab sich kein Anhalt für einen Leberparenchymschaden.

Werden die Mittelwerte der Basalausscheidung (5.5 mg) und Wiederfindungsquote (40.8 %) der Gruppe I gleich 100 gesetzt, so liegt die Basalausscheidung der Gruppe II mit 49 % und die Wiederfindung mit 58 % signifikant tiefer (Tab. 2).

Bei exakter Sammlung und Belastung mit der 5 - 10-fachen Menge konnten die von DEGKWITZ et al. (49) mitgeteilten Wiederfindungsquoten bis 60 % nicht erreicht werden. Ein Grund hierfür könnte u.a. in dem nicht näher bezeichneten Patientenkollektiv liegen.

Bei Betrachtung der metabolischen Umsatzraten zeigt sich ein erheblicher Widerspruch. DEGKWITZ u.a. wiesen bereits in den ersten 2 Stunden 67 % des

zugeführten l-5-HTP als 5-HIE im Urin nach und hielten nach 8 Stunden die Mehrausscheidung für abgeschlossen. Nach den vorliegenden Untersuchungen kann in Übereinstimmung mit den Befunden von SCHMID u.a. diese jedoch erst nach 16 - 24 Stunden als beendet angesehen werden. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Belastungsmengen unterschiedlich waren (DEGKWITZ u.a. maximal 25, SCHMID u.a. 50, hier 75 mg).

Die vorliegenden Ergebnisse beider Gruppen zeigen, dass in den ersten 3 Stunden nach Infusionsbeginn 40 - 45 %, in den ersten 5 Stunden 57 - 59 % und in den ersten 9 Stunden übereinstimmend 71 % der 5-HIE am Belastungstage ausgeschieden werden (Tab.3).

Obwohl sich die absoluten Wiederfindungsquoten beider Gruppen wie 1 : 2 verhalten, ist die relative Ausscheidung in der Zeitabhängigkeit ohne signifikanten Unterschied.

Dieser auffallende Befund als Ausdruck biochemisch-dynamischer Gleichheit kann mit einigem Recht auf die Gesamtheit der hieran beteiligten Fermentsysteme bezogen werden.

Zwingend aber stellt sich die Frage nach dem Verbleib des nicht wiedergefundenen 5-HTP.

Bei der Schizophrenie wird u.a. eine reduzierte Bindungskapazität des Gewebes für Serotonin diskutiert. Die vorliegenden Ergebnisse lassen diese Annahme ohne weiteres nicht zu, denn es sollte dann eine höhere Quote als bei Gesunden wiedergefunden werden und auch bei der durch ein grosses Substratangebot möglicherweise erfolgenden Gewebseinlagerung, müsste eine Mehrausscheidung - wenn auch über einen längeren Zeitraum - erwartet werden. Nach den vorliegenden Ergebnissen ist aber die Ausscheidung spätestens nach 24 Stunden beendet.

Mit einer gewissen Berechtigung lässt sich dagegen bei der zweiten Gruppe eine Verarmung des spezifisch bindungsfähigen Gewebes für Serotonin annehmen, wobei die verminderte Wiederfindungsquote aus der Auffüllung des Defizits resultieren könnte.

In Analogie mit BUSCAINO und STEFANACHI (47) soll jedoch betont werden, dass eine eventuell für die Schizophrenie verantwortliche pathologische Serotoninverwertung sich durchaus nicht in so grob fassbaren Kriterien zu äussern braucht, zumal ERSPAMER darauf hinwies, dass der Anteil des Hirnstoffwechsels an der 5-HIE-Ausscheidung nur mit 3 % anzunehmen ist.

Bei der biochemischen Vorstellung von fermentativen Prozessen als Gleichgewichtsreaktionen erscheint es durchaus möglich, dass ein Teil des zugeführten 5-HTP

in den Tryptophanpool verschwindet und sich so dem Nachweis als 5-HIE im Urin entzieht.

Weiterhin wird bei der Schizophrenie auf der Stufe des Serotonins eine noch nicht näher bekannte metabolische Störung diskutiert (38), (47), durch die ein Teil des angebotenen 5-HTP fehlgeleitet werden könnte.

Bei den Thrombozyten ist jedoch nachgewiesen, dass sie Speicherorgane für Serotonin sind, sodass sich auch hier die Möglichkeit einer quantitativen Einlagerung ergibt, die sich in einer verminderten Wiederfindungsquote ausdrückt.

Bei der differenten Wiederfindung imponiert jedoch die relative Gleichheit der prozentualen Ausscheidung in der Zeitabhängigkeit.

Die Ätiologie des so polymorphen Bildes der Schizophrenie in einer Störung des Serotoninstoffwechsels allein begründen zu wollen, kann nicht ernsthaft unternommen werden.

Sollten die Geisteskrankheiten in einem noch nicht bekannten abnormen Stoffwechselgeschehen ihre Ursache haben, dann wird dieser pathologische Metabo-

lismus möglicherweise in seinen Einzelmetaboliten weniger deutlich erkennbar werden, als in einer gerichteten und beschleunigten Dynamik.

Die Erfassung dieser strukturgebundenen dynamischen Vorgänge durch geeignete Methoden würde dann die im Dunkelfeld liegenden somatischen Grundlagen der Psychosen erkennen lassen.

## Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit leistet einen Beitrag zur Untersuchung des Serotoninstoffwechsels bei einer klinisch weitgehend einheitlichen Gruppe von chronisch Schizophrenen.

In rund 300 Einzelbestimmungen wird die von einer 5-HTP-Belastung zeitabhängige Änderung der 5-HIE-Ausscheidung nachgewiesen.

Im Ergebnis werden zwei Gruppen deutlich, die durch unterschiedliche Wiederfindungsquoten imponieren. Korrespondierend hierzu ergibt sich auch eine Gruppencharakteristik in der Basalausscheidung.

Bei der differenten Wiederfindung ist der prozentuale Anteil der zeitabhängigen Ausscheidung nicht signifikant unterschiedlich.

Die Ergebnisse werden im Zusammenhang mit den Vorstellungen über den Serotoninstoffwechsel diskutiert.

Es wird die Ansicht vertreten, dass der Versuch, ein so polymorphes Bild wie die Schizophrenie, allein aus dem Serotoninstoffwechsel erklären zu wollen, nicht ernsthaft unternommen werden kann. Ein eventuell für

die Ätiologie der Geisteskrankheiten bedeutsam abnormes Stoffwechselgeschehen könnte weniger in seinen Einzelmetaboliten, als vielmehr in der strukturgebundenen, beschleunigten und gerichteten biochemischen Dynamik fassbar werden.

## L i t e r a t u r


1. BINSWANGER, L.: Schizophrenie. Pfullingen (1957)

2. BLEULER, E.: Lehrbuch der Psychiatrie. Berlin (1960)

3. BLEULER, M.: Gedanken zur heutigen Schizophrenielehre am Beispiel der Konstitutionspathologie erläutert. Wien. Zschr. Nervenhk. 7, 257 (1953)

4. HÄFNER, H.: Zur Psychopathologie der halluzinatorischen Schizophrenie. Arch.Psychiatr. Nervenkr. 192, 241 (1954)

5. KOLLE, K.: Die endogenen Psychosen, das delphische Orakel der Psychiatrie. München (1955)

6. LEONHARD, K.: Aufteilung der endogenen Psychosen. Berlin (1957)

7. STRANSKY, E.: Von der Dementia praecox zur Schizophrenie. Schweiz. Arch.Neurol. 72, 319 (1953)

8. ZUTT, J.: Das Schizophrenieproblem Nosologische Hypothesen Klin.Wschr. 34, 679 (1956)

9. Psychiatrie der Gegenwart, Bd.II (1960) herausgegeben von H.W. GRUHLE, R. JUNG, W. MAYER-GROSS, M. MÜLLER.

10. ACKERKNECHT, E.H.: Kurze Geschichte der Psychiatrie. Stuttgart (1957)

11. THUDICHUM, I.W.: A Treasise on the chemical Constitution of the Brain. London (1884)

12. KETY, S.S.: Biochemical Theories of Schizophrenia. Part I, Science 129, 1528 Part II, Science 129, 1590 (1958)

13. PETERS, G.: "Dementia praecox" in Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin (1956)

14. LEHMANN-FACIUS, H.: Serologische Versuche mit Liquor usw. Allg.Zschr.Psychiatr. Berlin 110, 232 (1939)

15. GJESSING, R.: Beiträge zur Somatologie der periodischen Katatonie. Arch.Psychiatr. 96, 319 (1931) 104, 355 (1935), 109, 625 (1939) 192, 220, 247, 297 (1955)

16. ROGGENBAU, Chr.: Zur Frage der körperlichen Störungen bei endogenen Psychosen. Mschr. Psychiatr. Neurol. 92, 243 (1936)

17. JAHN, D. und H. GREVING.: Untersuchungen über die körperlichen Störungen bei katatonen Stuporen und die tödlichen Katatonien. Allg.Zschr.Psychiatr. Berlin 105, 105 (1936)

18. JAHN, D.: Neue Erkenntnisse über den Leberstoffwechsel bei konstitutionellen und zentralnervösen Krankheiten. Klin. Wschr. 18, 410 (1939)

19. GREVING, H.: Der Cholesterinstoffwechsel bei endogenen Psychosen als Ausdruck einer Leberfunktionsstörung. Nervenarzt, Berlin 13, 1 (1940)

20. BLEULER, M.: Endokrinologische Psychiatrie. Stuttgart (1954)

21. McFARLAND, R.A. and H. GOLDSTEIN, zit. nach KETY, Am.J. Psychiatr. 95, 509 (1938)

22. RICHTER, D.: "Biochemical aspects of schizophrenia" in Schizophrenia Somatic Aspects. London (1957)

23. HORWITT, M.K., zit. nach KETY, Science 124, 429 (1956)

24. McDONALD, R.K., zit. nach KETY, J. Chronic Diseases 8, 366 (1958)

25. JUNG, R.: Schizophrenie Fortschr. Neurol. Psychiatr. 15, 179 (1943)

26. WYRSCH, J.: Klinik der Schizophrenie i.Psychiatrie d.Gegenwart (II), Berlin (1960)

27. GOTTSTEIN, U., A. BERNSMEIER und K. STEINER: Die Wirkungen von Nikotinsäure auf Hirndurchblutung und cerebralen Stoffwechsel des Menschen. Klin. Wschr. 40, 772 (1962)

28. GOTTSTEIN, U.: Der Hirnkreislauf unter dem Einfluss vasoaktiver Substanzen. Heidelberg (1962)

29. HEYCK, H.: Der Einfluss der Nikotinsäure auf die Hirndurchblutung und den Hirnstoffwechsel bei Cerebralsklerosen urd anderen diffusen Durchblutungsstörungen des Gehirns. Schweiz. med. Wschr. 92, 226 (1962.

30. BERNSMEIER, A.: Probleme der Hirndurchblutung. Zschr. Kreisl.forsch. 48, 278 (1959)

31. SCHOLZ, O.: Zur Frage der anticholinergischen Behandlung schwerer gedeckter Hirntraumen. Zbl. Chir. 86, 35 (1961)

32. "Veröffentlichungen des 4. Internationalen Kongresses für Biochemie". Wien (1958)

33. GUGGENHEIM, M.: Die biogenen Amine. Basel (1940)

34. LEWIS, G.P.: 5-Hydroxytryptamine. Proceedings of a Symposium held in London, April 1957 London (1958)

35. RAPPORT, M.M., A.A. GREEN and I.H. PAGE: Partial purification of vasoconstrictor in beef serum. J. Biol. Chem., Baltimore, 174, 735 (1948)

36. PAGE, I.H.: Serotonin (5-Hydroxytryptamine) Physiol. Rev., Baltimore, 34, 563 (1954)

37. RAPPORT, M.M.: Serum vasoconstrictor (serotonin). J. Biol. Chem. Baltimore, 180, 961 (1949)

38. ERSPAMER, V.: Recent Research in the Field of 5-Hydroxytryptamine and Related Indolealkylamines. Fortschr.d.Arzneimittelforschung, Vol. 3, Basel/Stuttgart (1961)

39. HORNYKIEWICZ, O.: Nachweis von 5-Oxytryptamin in dem von Kahr beschriebenen Karzinoid des Dünndarms. Acta neuroveget., Wien, Bd. XII, Heft 1 (1955)

40. Hormonmangel und Geisteskrankheiten. Mitteilung in Schweiz. med. Wschr. 34, 978 (1954)

41. WOOLLEY, D.W. and E. SHAW: Some neurophysiological aspects of serotonin. Brit.Med.J. Vol. II, 122 (1954)

42. AMIN, A.H., T.B.B. CRAWFORD and I.H. GADDUM: The distribution of substance P and 5-hydroxytryptamine in the central nervous system of the dog. J. Physiol. 126, 596 (1954)

43. COSTA, E. and M.H. APRISON: Studies on the 5-Hydroxytryptamine (Serotonin) content in human brain. J. Nerv.Ment.Dis. 126, 289 (1958)

44. BERNSHEIMER, H., W. BIRKMAYER und O. HORNYKIEWICZ: Verteilung des 5-Hydroxytryptamins (Serotonin) im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinson-Syndrom. Klin. Wschr. 39, 1056 (1961)

45. McISAAC, W.M.: A biochemical concept of mental disease. Postgrad. Med., Minneapolis, 30, 111 (1961)

46. SJOERDSMA, A.: Serotonin N. England J. Med. 261, 181, 231, (1959)

47. BUSCAINO, G.A. and L. STEFANACHI: Urinary excretion of 5-hydroxyindole-acetic acid in psychotic and normal subjects. A.M.A. Arch. Neurol. Psychiatr. 80, 78 (1958)

48. DAVIDSON, J., A. SJOERDSMA, L.N. LOOMIS and UDENFRIEND: Studies with the serotonin precusor 5-hydroxytryptophan in experimental animals and in man. J. Clin. Invest. 36, 1594 (1957)

49. DEGKWITZ in u.Mitarb. Collegium Internationale Neuropsycho-pharmacologicum III. Congress, Abstracta, Sept. 62

50. SCHMID, E., H. HAAS, N. HENNING, K. jr. MEYTHALER und H. SCHÖN: Untersuchungen über den Stoffwechsel von Serotonin und seiner Vorstufe 5-Hydroxytryptophan bei Gesunden und Leberkranken. Klin. Wschr. 40, 1229 (1962)

51. ZELLER, E.A., J. BERNSOHN, W.M. INSKIP, J.W. LAUER, zit. nach KOPIN, I.J. (52) Naturwissenschaften 15, 427 (1957)

52. KOPIN, I.J.: Tryptophan loading and excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid in normal and schizophrenic subjects. Science 129, 835 (1958)

53. SCHÖN, H., W. ORDNUNG und E. SCHMID: Zum Nachweis der 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn. Klin. Wschr. 38, 405 (1960)

54. DONALDSON, R.M., I. ARABEHETY and S.J. GRAY: In vivo studies of 5-hydroxyindole metabolism in patients with hepatic cirrhosis and in rats. J. Clin. Invest. 38, 933 (1959)

Am Schluß dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Flügel und Herrn Professor Dr. Henning für die freundliche Überlassung des Themas, sowie Herrn Dr. Tautz und Herrn Dr. E. Schmid für die jederzeit bereitwillige Anregung und Unterstützung meinen herzlichen Dank aussprechen.

L e b e n s l a u f

Geboren am 22. Februar 1915 in Essen als Sohn des Geschäftsführers im Hotelbetrieb Eduard Schmid und seiner Ehefrau Ida geb. Kivelip, besuchte ich in Hagen i. Westfalen die Volksschule und das Staatl. Albrecht-Dürer-Realgymnasium, an dem ich im Februar 1934 die Reifeprüfung ablegte. Nach abgeschlossener Ausbildung als Bankkaufmann zur Vorbereitung für die Verwaltungsarbeit am Theater, Schauspielunterricht und theaterwissenschaftlichen Studien an der Universität Köln, war ich bis zur Einberufung zum Wehrdienst im Dezember 1939 Dramaturg an den Städtischen Bühnen in Hagen. Nach Rückkehr aus der Kriegsgefangenschaft war ich seit 1946 weiter als Dramaturg und Schauspielregisseur tätig. Die 1943 mit der praktischen Ärztin Anne-Susanne geb. Stumpf geschlossene Ehe wurde 1955 geschieden, seit 1956 bin ich in zweiter Ehe mit der Nervenfachärztin Rosemarie geb. Witte verheiratet.

Im Sommersemester 1955 begann ich das Medizinstudium an der Universität Göttingen und legte dort am 24.10.57 die ärztliche Vorprüfung ab. Da mit Beginn des Studiums das Berufsziel feststand, bemühte ich mich während der klinischen Semester an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, mich als Famulus besonders auf die Neurologie vorzubereiten. Das Staatsexamen bestand ich am 27. Februar 1961 vor dem Ausschuß für die ärztliche Prüfung in Erlangen und war anschließend in verschiedenen Universitätskliniken ( 4 1/2 Monate Chirurgie, 3 Monate Psychiatrie, 4 Monate Geburtshilfe, 6 Monate Innere Medizin) und seit 1. November 1962 in der Universitäts-Nervenklinik als Medizinalassistent tätig.